FIZIOLOGIA ŞI FIZIOPATOLOGIA LICHIDULUI CEREBRO-SPINAL

Sef Lucrări dr. Stefan Mircea Iencean

Lichidul cerebro-spinal (LCS) este lichidul biologic aflat în sistemul ventricular encefalic, în canalul central medular şi în spaţiile subarahnoidiene cranio-spinale. Lichidul cerebro-spinal şi lichidul extracelular sau fluidul interstiţial din parenchimul nervos constituie un singur fluid care este mediul fiziologic din sistemul nervos central. Lichidul cerebro-spinal este produs în cea mai mare parte de plexurile coroide ventriculare iar resorbţia LCS-ului se face mai ales prin vilozităţile arahnoidiene spre sinusurile venoase craniene. Volumul lichidului cerebro-spinal este de 125 - 150 ml la adult, din care 25 - 30 ml se află în sistemul ventricular, 30 ml de LCS se află în spaţiul subarahnoidian spinal, iar restul de LCS este conţinut în spaţiul subarahnoidian cranian şi în cisternele bazale. Canalul central medular sau canalul ependimar poate prezenta la nivelul conului medular o mică dilataţie numită ventricul terminal; adesea canalul ependimar este colabat şi fără LCS. Spaţiile lichidiene care conţin LCS-ul cuprind două compartimente [1,2] : sistemul ventricular împreună cu canalul ependimar, ce sunt spaţiile derivate din tubul neural primitiv şi spaţiul subarahnoidian. Suprafaţa spatiului lichidian endo-neural, cu excepţia plexurilor coroide, este mărginită de ependim. Spaţiul subarahnoidian este delimitat de arahnoidă împreună cu pia mater.

LCS-ul şi fluidul interstiţial parenchimatos constituie lichidul în care se desfăşoară toate procesele extracelulare din sistemul nervos central şi prezintă schimburi continui transependimare şi transpiale.

LCS-ul este fluidul acumulat în cavităţile preformate din sistemul nervos central; iar lichidul interstiţial parenchimatos se află în contact intim cu celulele nervoase cu schimburi rapide celulare locale.

Harvey W Cushing a numit circulaţia endocraniană a LCS-ului : „a 3-a circulaţie" din organism.

Presiunea lichidului cerebro-spinal este egală cu presiunea intraparenchimatosă şi constituie presiunea intracraniană; are valori normale cuprinse între 2 – 12 mm Hg, cu maxime pînă la 15 – 20 mm Hg, sau între 80 – 150 mm H_2O.

Producţia totală de LCS este de aproximativ 400 – 500 ml/zi, adică aproximativ 0,36 ml/min.

Lichidul cerebro-spinal împreună cu lichidul interstiţial parenchimatos asigură homeostazia necesară desfăşurării activităţii nervoase prin [2] :

- rolul nutritiv, participînd la schimburile metabolice din parenchimul nervos,
- asigură stabilitatea biochimică a parenchimului nervos,
- permite îndepărtarea cataboliţilor rezultaţi din activitatea sistemului nervos,
- permite integrarea neuroendocrină a etajelor sistemului nervos central prin circulaţia hormonală,
- rol informaţional prin circulaţia mediatorilor chimici / neuropeptide cu rol în modularea influxului nervos la nivelul sinapselor,
- rol în medierea răspunsului imun : drenajul LCS-ului spre limfaticele cervicale transferă unele substanţe proprii (proteine provenite din celulele periventriculare, cu proprietăţi antigenice) sau substanţe străine care pot induce un răspuns antigenic.
- LCS-ul menţine împreună cu structurile meningeale forma şi consistenţa anatomică specială a SNC.
- LCS-ul are rol hidrostatic (antigravitaţional) asigurînd flotabilitatea creierului ,
- rol de protecţie mecanică, prin absorbţia şocurilor în timpul mişcării,
- menţine volumul endocranian constant , prin ajustarea raportului producţie / rezorbţie a LCS- ului în funcţie de variaţiile volumului parenchimului cerebral şi ale volumului sanguin intracranian, în conformitate cu relaţia Monro-Kellie,
- rol în menţinerea temperaturii sistemului nervos central .

Barierele spaţiilor lichidiene

Spaţiile lichidiene extraparenchimatoase adică sistemul ventricular împreună cu spaţiul subarahnoidian conţinînd lichidul cerebro-spinal şi spaţiul extracelular intraparenchimatos cu fluidul interstiţial sînt separate de spaţiul intravascular endocranian prin două bariere morfologice şi funcţionale: bariera hemato-lichidiană şi bariera hemato-encefalică, care permit schimburile fluidice pentru asigurarea homeostaziei sistemului nervos central. [3,4]

Bariera hemato-encefalică

Bariera hemato-encefalică (BHE) delimitează circulaţia sanguină de parenchimul nervos; este o barieră anatomică ce implică un complex de mecanisme biochimice şi fizico-chimice de transport membranar realizeazînd o interfaţă dinamică pentru reglarea schimburilor între circulaţia sanguină şi fluidele sistemului nervos . Bariera hemato-encefalică constă în joncţiunile de ocluzie (joncţiuni strînse = tight junctions) dintre celulele endoteliale ale capilarelor cerebrale, bariera fiind astfel constituită de celulele endoteliale ale peretelui capilar cerebral fără fenestraţii între ele. Celulele endoteliale au polul extraluminal pe o membrană bazală subţire ce constă intr- un strat proteic care înconjură capilarul sanguin. Membrana bazală separă ţesuturile adiacente şi este suportul pentru fixarea celulelor, permite migrarea pericitelor şi intervine ca barieră la trecerea macromoleculelor. Capilarele cerebrale sînt înconjurate de prelungirile astrocitare ca picioruşe vasculare care vin în contact cu membrana bazală. (Figura 1)

Prelungirile astrocitare aplicate pe membrana bazală capilară au între ele joncţiuni permeabile: joncţiuni de ancorare şi joncţiuni de comunicare şi nu participă anatomic la constituirea barierei hemato-encefalice.

Bariera hemato-encefalică este prezentă la naştere, dar este incomplet dezvoltată la nou-născutul prematur şi chiar la nou-născutul normal; dezvoltarea ei continuă şi după naştere . La nou născut sistemul nervos central este sensibil la toxinele care depăşesc bariera hemato-encefalică. În sistemul nervos central există zone lipsite de barieră hemato-encefalică: organele circumventriculare adică structuri nervoase din jurul ventriculului III şi IV. Acestea sînt glanda pineală, eminenţa mediană, neurohipofiza, organul subfornical, aria postrema, organul subcomisural, organum vasculosum al laminei terminale.[3,5,6]

Aceste regiuni trebuie să răspundă prompt şi nemediat la factori specifici prezenţi în circulaţia sistemică.

Bariera hemato-encefalică reglează schimburile între circulaţia sanguină şi fluidele sistemului nervos prin mecanismele de transport membranar pasiv şi activ: difuzia simplă a ionilor şi moleculelor de dimensiuni mici ; difuzia simplă prin „canalele de apă“, facilitată de aquaporine (proteine ‘canal de apă“) ; difuzia facilitată caracterizată prin specificitatea faţă de molecula transportată ; transport activ mediat de proteine specifice ; transportul mediat de vezicule şi transportul pasiv.

Permeabilitatea selectivă a barierei hemato-encefalice este esenţială pentru menţinerea homeostaziei neuronale şi constituie aspectul dinamic caracteristic al acestei structuri fiind funcţia principală a BHE.

Modificările de permeabilitate ale BHE au un rol central în patogenia a numeroase boli ale sistemului nervos central: alterarea permeabilităţii BHE este constată în ischemia cerebrală, inflamaţie, traumatismele cerebrale, tumorile cerebrale, epilepsie etc. Creşterea permeabilităţii BHE constituie o rupere a acestei bariere şi variază de la modificarea unor tipuri de transport prin alterările structurilor moleculare responsabile pînă la lezarea macroscopică a structurii BHE.

Creşterea permeabilităţii BHE este importantă pentru pătrunderea unor medicamente în sistemul nervos central, spre exemplu se încearcă deschiderea BHE cu agenţi osmotici (manitol, dextran, agonişti de bradikinine etc.) pentru facilitarea pătrunderii de chimioterapice în SNC etc.

Barieră hemato-medulară

La nivelul maduvei spinării, bariera hemato-encefalică este numită barieră hemato-medulară. Intre bariera hemato-encefalică şi bariera hemato-medulară au fost constate diferenţe minore: celulele endoteliale ale capilarelor medulare conţin depozite de glicogen, absent în capilarele cerebrale şi există o permeabilitate crescută a capilarelor medulare faţă de capilarele cerebrale.

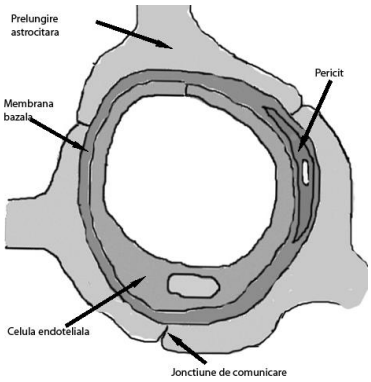

Figura 1. Capilar sanguin [23]

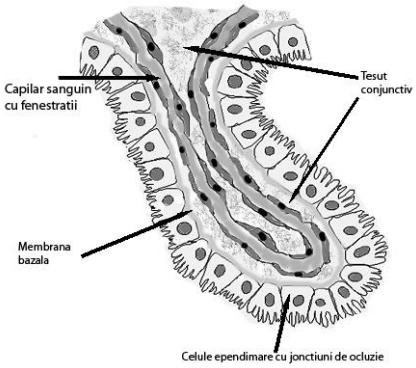

Figura 2. Plex coroid [23]

Bariera hemato-lichidiană

Lichidul cerebro-spinal este separat de circulaţia sanguină intraparenchimatoasă printr-o structură numită barieră hemato-lichidiană. Bariera hemato-lichidienă este constituită de epiteliul plexurilor coroide, de stratul meningoblastic extern al arahnoidei, de epiteliul vililor arahnoidieni şi de endoteliul vaselor care strabat spaţiul subarahnoidian. [1,2,11]

Lichidul cerebro-spinal este elaborat în cea mai mare parte de plexurile coroide din ventriculii cerebrali, ce constituie o componentă majoră a barierei hemato-lichidiane. Plexurile coroidiene se formează prin capilarizarea arterelor coroidiene; capilarele sînt înconjurate de ţesut conjunctiv şi vin în contact prin intermediul membranei bazale cu epiteliul ependimar. (Figura 2). Plexurile coroide sînt incluse în prelungiri ale piei mater care pătrund intraventricular şi se găsesc în ventriculii laterali, în ventriculul III şi în ventriculul IV. La nivelul recesurilor laterale ale ventriculului IV se găsesc orificiile lui Luschka (uneori pot lipsi) şi prelungirea bilaterală a plexurilor coroide din ventriculul IV care pătrund în spaţiul subarahnoidian prin aceste orificii a fost denumită „cornul abundenţei".

Formarea lichidului cerebro-spinal

Lichidul cerebro-spinal este produs în proporţie de 60 % - 70 % de către plexurile coroide din ventriculii cerebrali. [9,20] Elaborarea lichidului cefalo-rahidian are loc în două etape : trecerea fluidelor printr-un proces de ultrafiltrare a plasmei sanguine din capilarele coroidiene fenestrate şi apoi pasajul transependimar prin transport activ la nivelul celulei ependimare coroidiene. Lichidul cefalo-rahidian are aceleaşi componente ca şi plasma sanguină, dar concentraţia acestora este diferită ; mecanismul de elaborare al LCS-ului este o combinaţie de ultrafiltrare la nivelul endoteliului capilar coroidian şi de transport selectiv la nivelul celulelor ependimare. [2] Cele două etape şi mecanismele prin care este elaborat lichidul cefalo-rahidian la nivelul plexurilor coroide - filtrarea urmată de transport activ celular ependimar - sînt aceleaşi prin care rezultă lichidul interstiţial la nivelul barierei hemato-encefalice, dar în ordine inversă - transport activ celular endotelial urmat de trecere prin filtrare la nivelul prelungirilor astrocitare, datorită particularităţilor anatomice ale fiecărui tip de barieră. (Figura 3)

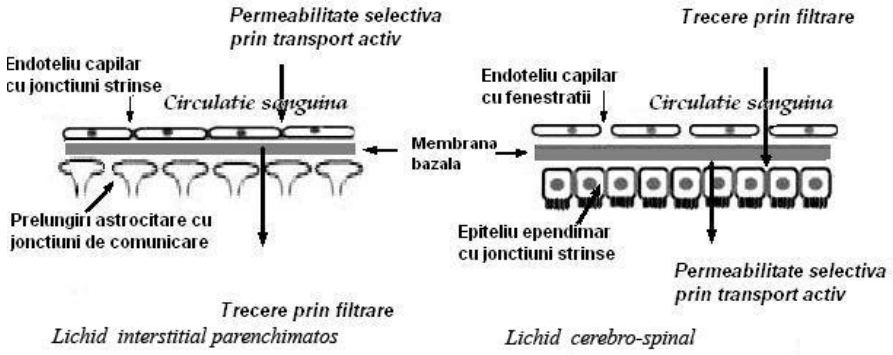

Figura 3. Comparatie între bariera hemato-encefalică şi bariera hemato-lichidiană [23]

Formarea lichidului cefalo-rahidian este dependentă de presiunea de perfuzie cerebrală iar scăderea presiunii de perfuzie la nivelul vaselor plexurilor coroide sub 50 mm Hg duce la micşorarea filtrării capilare coroidiene şi diminuarea elaborării LCS-ului. Se menţine un echilibru între volumul LCS-ului produs la nivelul plexurilor coroide şi volumul fluidului extracelular elaborat în spaţiul interstiţial parenchimatos .

Bariera hemato-encefalică include un număr enorm de capilare care asigură o suprafată foarte mare de schimb: suprafaţa capilarelor cerebrale este de 100 cm^2 / g pînă la 180 cm^2 / g de parenchim nervos.

Un procent de 30 - 40 % din cantitatea de lichid cefalo-rahidian are origine extracoroidiană : capilarele piei mater, prin schimburile transependimare de la nivelul pereţilor ventriculari. La nivelul peretelui ventricular lipseşte membrana bazală ependimară şi între celulele ependimare există joncţiuni de comunicare, aceasta permite trecerea fluidului interstiţial parenchimatos în sistemul ventricular şi completarea lichidului cefalo-rahidian .

Lichidul cefalo-rahidian este produs într-un ritm de aproximativ 0,20 - 0,70 ml / min, cu o medie de 0,35 ml/ min, adică circa 12 - 40 ml pe oră, sau circa 600 - 700 ml pe zi ; deci în cursul unei zile cantitatea de LCS este înlocuită de cel puţin trei ori. [2,11]

Cantitatea normală de LCS este de 40 - 50 ml la sugar şi creşte progresiv odată cu creşterea şi dezvoltarea organismului şi ajunge la adult la 150 ml .
Există numeroşi factori endogeni şi exogeni care influenţează secreţia LCS:
- factori endogeni care scad secreţia LCS :
  - presiunea intracraniană crescută (PIC > 20 mm Hg),
  - hipotensiunea arterială cu ischemia plexului coroid (TA < 60 mmHg),
  - hipotermia , hipoxia, deshidratarea etc.
- factori endogeni care cresc secreţia LCS :
  - stimularea neurogenă : stimularea simpatică pe calea ganglionului cervical superior duce la crşterea cu pînă la 30 % a secreţiei de LCS
  - situaţia rară a tumorii de plex coroid hipersecretantă .
- factori exogeni care influenţează secreţia LCS :
  - numeroase medicamente : spironolactona , acetazolamida, furosemid, corcosteroizii etc.
  - hipovitaminoza A,
  - toxine bacteriene etc.

Modificările secreţiei de LCS apar în diverse situaţii patologice şi diminuarea medicamentoasă a secreţiei de LCS este necesară în hidrocefalia decompensată şi în sindromele de hipertensiune intracraniană.

Compoziţia lichidului cerebro-spinal

Lichidul cerebro-spinal are o compoziţie asemanatoare cu plasma sanguină, dar cu concentraţii diferite . In LCS exista substante specifice rezultate din activitatea metabolica a SNC şi lipsesc unele substante prezente in plasma (fibrinogenul, protrombina, pigmentii biliari, majoritatea tipurilor de lipide, horrnonii estrogeni si androgeni, insulina, hormonul de crestere etc.); prezenta lor in LCS poate avea o semnificatie patologica [2,11].

Substanţa	LCR	Ser sanguin
Sodiu (mEq / l)	140	140
Potasiu (mEq / l)	2,9	4,6
Clor (mEq / l)	124	101
Bicarbonat (mEq / l)	21	23
Glucoză (mg / 100 ml)	60	90
Proteine (mg / 100 ml)	20 – 30	7000
pH	7,30	7,4
Osmolaritate (mOsm/l)	289	289

In mod normal densitatea celulară este sub 5 elemente/mm^3 în LCS lombar, 3/mm^3 in LCS cisternal si 2/mm^3 in LCS ventricular. Depasirea a 10 elemente/mm^3 în LCS lombar este patologică; doar la nou-nascut numarul de elemente poate depăşi 10 elemente/mm^3 (chiar pînă la 30 elemente/mm^3).

Dinamica lichidului cerebro-spinal

Lichidul cerebro-spinal elaborat în ventriculii laterali trece apoi în ventriculul III după care prin apeductul lui Sylvius ajunge în ventriculul IV şi de aici trece în cisterna magna prin foramenul lui Magendie şi circulă în spaţiul subarahnoidian. LCS-ul este resorbit in cea mai mare parte la nivelul sinusurilor venoase durale prin intermediul vilozităţilor arahnoidiene. [2,10,13,14,15] Din cisterna magna lichidul cefalo-rahidian urmează trei direcţii: spre spaţiul subarahnoidian cerebelos ; spre cisternele bazale prepontină, interpedunculară şi supraselară şi spre spaţiul subarahnoidian spinal. De la nivelul cisternelor bazale LCS-ul ajunge pe feţele convexitale ale emisferelor cerebrale. La nivelul canalului rahidian LCS-ul coboară pe faţa posterioară a măduvei spinării , ajunge în fundul de sac dural şi apoi urcă prin faţa anterioară a măduvei pînă la cisternele bazale.

Circulaţia fluidelor intracraniană este asigurată de activitatea cardiacă care menţine fluxul sanguin cerebral datorită gradientului presional între presiunea arterială medie şi presiunea intracraniană; de asemenea circulaţia LCS-ului este dependentă de mişcările cililor ependimari, de pulsaţiile arteriale intracraniene, de respiraţie, de modificarea poziţiei capului şi este influenţată de eforturile fizice şi de orice cauza care produce creşterea presiunii intracraniene.[2,18] Concomitent cu această circulaţie pe căile anatomice ocupate de LCS, există schimburi lichidiene continui între fluidul extracelular parenchimatos şi lichidul

cerebro-spinal, la nivel transependimar şi pial transcerebral şi aceste schimburi lichidiene constituind o circulaţie transversală lentă.[2]

Hidrodinamica intracraniană constă în desfăşurarea circulaţiei şi a schimburilor fluidelor intracraniene : sînge, fluidul interstiţial parenchimatos şi a lichidului cefalo-rahidian. Parenchimul nervos include aceste fluide, libere sau mediat prin structuri specifice (vase sanguine) şi este inconjurat de lichidul cefalo-rahidian, în condiţiile particulare ale volumului endocranian limitat .

LCS şi fluidul interstiţial parenchimatos elaborate prin funcţionarea celor două tipuri de bariere capilare sînt identice şi elaborate în aceeaşi cantitate, reprezentînd fiecare aproximativ 10 % din volumul intracranian. [2] Conform cu relaţia de constanţă cranio-cerebrală a volumelor postulată de Monro şi Kellie : volumele celor trei fluide intracraniene sînt aproximativ egale şi schimburile dintre ele sînt echivalente pentru a se menţine constanţa volumului total endocranian în condiţii presionale normale.

Resorbţia lichidului cerebro-spinal

In cursul dezvoltării organismului uman resorbţia LCS-ului trece prin patru etape:

a. în perioada embrionară nu există o comunicare între ventriculii cerebrali şi spaţiul subarahnoidian şi nu există vilozităţi arahnoidiene.

b. în perioada fetală şi primii doi ani de viaţă apare comunicarea dintre sistemul ventricular şi spaţiul subarahnoidian şi apar vilozităţile arahnoidiene; în această etapă se definitivează tot sistemul de secreţie, circulaţie şi absorbţie a LCS.

c. în perioada copilăriei şi adultului resorbţia LCS-ului se face prin granulaţiile arahnoidiene.

d. în perioada de după vârsta de 65 de ani, vilozităţile arahnoidiene se sclerozează şi spaţiile subarahnoidiene ale convexităţii se obstruează parţial.

Resorbţia lichidului cefalo-rahidian se produce în proporţie de pînă la 60 - 80 % la nivelul sinusurilor venoase durale prin intermediul vilozităţilor arahnoidiene. Trecerea LCS-ului din spaţiul subarahnoidian în sinusurile venoase se face printr-un mecanism valvular unidirecţional şi prin transport transcelular mediat de vezicule [9,11,22]. Rezorbţia lichidului cerebro-spinal depinde de diferenţa presională între spaţiul subarahnoidian şi sîngele venos din sinusul longitudinal superior. Rezorbţia lichidului cefalo-rahidian se produce în raport de gradientul presional între cele două compartimente şi rezistenţa la curgere la nivelul vililor arahnoidieni. In mod obişnuit rata de rezorbţie este de 0,35 - 0.375 ml / minut .[2]

Resorbţia lichidului cefalo-rahidian are loc şi pe alte căi şi prin alte mecanisme: prin vilozităţile arahnoidiene de la nivelul tecilor arahnoidiene ale nervilor spinali ; rezorbţia pe cale limfatică prin intermediul tecilor leptomeningeale ale nervilor cranieni şi spinali pînă la ieşirea din spaţiul craniospinal unde se găsesc vase limfatice ; calea transependimară de la nivelul pereţilor ventriculari ; rezorbţie directă din spaţiul subarahnoidian pe calea capilarelor corticale şi rezorbţia la nivelul plexurilor coroide .

Rezorbţia limfatică la nivelul lamei cribriforme are un rol important şi se consideră că (Mollanji R) obstructia lamei cribriforme scade semnificativ rezorbţia LCS-ului. Unele cazuri de hidrocefalie compensată se pot decompensa în urma unei rinofaringite care afectează circulaţia limfatică nazală (Johnston).

In condiţiile unui flux sanguin cerebral constant datorită menţinerii diferenţei între presiunea sanguină şi presiunea intracraniană, există un echilibru între rata de producere a LCS-ului şi rata sa de rezorbţie şi astfel volumul LCS-ului rămîne cvasi-constant.

Explorarea lichidului cerebro-spinal

Explorarea biochimică şi citologică a LCS-ului se face prin recoltarea prin puncţie lombară (PL), manevra contraindicată în cazul creşterii presiunii intracraniene (PIC). In suspiciunea de creştere a presiunii intracraniene, puncţia lombară se poate face numai după o investigaţie cranio-cerebrale prin computer tomografie sau IRM care precizează absenţa unei cauze de hipertensiune intracraniană.

Prin puncţie lombară se poate evidenţia [2,4,17,19] : valoarea presiunii intracraniene prin manometrie; creşterea numărului de leucocite în infecţiile meningiene; valoarea proteinorahiei; existenţa unei hemoragii subarahnoidiene, traumatică sau netraumatică; existenţa unor markeri pentru anumite boli (creşterea gamma globulinei în unele boli demielinizante etc.); se pot efectua culturi din LCS pentru evidenţierea microorganismelor responsabile de infecţii ale SNC . Aspectul macroscopic al LCS-ului poate indica: meningită bacteriană cînd LCS este tulbure, hemoragia subarahnoidiană .

Valorile normale biochimice şi celulare ale LCS obţinut prin PL sînt [28]:

- aspect clar, incolor
- proteinorahie : 15 – 45 mg %
- gamma –globuline : 3 – 12 % din totalul proteinorahiei,

- glicorahia : 50 – 80 mg % (aproximativ 2 / 3 din glicemie),
- cloruri : 110 – 125 mEq / l,
- celularitate : 0 – 5 leucocite, absenţa hematiilor

Explorarea neuroimagistica aduce elemente importante de diagnostic in patologia lichidului cerebro-spinal. Computer tomografia cerebrală evidenţiază mărimea şi pozitia sistemului ventricular prezenţa, comprimarea sau absenţa cisternelor bazale, prezenţa hidrocefaliei , existenţa unor colectii lichidiene subarahnoidiene etc. Tehnicile de IRM aduc date importante : LCS-ul are un semnal hipointens in imaginile ponderate T1, in imaginile ponderate T2 are un semnal hiperintens, iar alte secvente de examinare (de tip spin ecou, de tip ecou de gradient, sau secvente ponderate de difuziune sau de perfuzie) permit studiul fluxului de lichid cerebro-spinal. Se mai foloseşte explorarea radioizotopică pentru studiile de dinamică ale LCS-ului, mai ales pentru depistarea unei fistule de LCS.

Presiunea lichidului cerebro-spinal sau presiunea intracraniană se măsoara în prezent prin mijloace invazive stabilindu-se o legătură printr-o gaură de trepan între spaţiul endocranian şi sistemul exterior de măsurare (traductor –senzor presional) şi de înregistrare a valorilor PIC .

Punctia lombara se poate efectua numai daca explorarea imagistica cranio-cerebrala exclude orice proces expansiv intracranian. Manometria lombară nu se mai foloseşte datorită riscului producerii herniei cerebrale în cazul unor procese expansive intracraniene şi deoarece presiunea LCS-ului spinal poate să nu reflecte corect presiunea intracraniană (în cazul blocajului circulaţiei LCS-ului). Măsurarea presiunii intracraniene prin puncţia lombară a rămas acceptată ca explorare şi un criteriu de diagnostic în hipertensiunea intracraniană idiopatică. In decubit lateral presiunea LCS-ului ventricular este egală cu presiunea LCS-ului spinal lombar ; în poziţie şezîndă presiunea intraventriculară este evident mai scăzută decît presiunea LCS-ului lombar. La adult presiunea normală a LCS-ului lombar este de aproximativ 100 – 200 mm H_2O (limita maxima normala este de 20 mm Hg).

Determinarea şi monitorizarea PIC prin intermediul cateterului intraventricular este cea mai precisă metodă şi reprezintă valoarea de referinţă a presiunii intracraniene.

Fiziopatologia lichidului cerebro-spinal

Factorii care afectează bariera hemato-encefalică

Funcţionare normală a barierei hemato-encefalice asigură homeostazia sistemului nervos central. Modificarea permeabilităţii barierei hemato-encefalice este mecanismul patogenic pentru numeroase boli ale sistemului nervos central: edemul cerebral, inflamaţia, ischemia cerebrală şi reperfuzia, angiopatie cerebrala amiloida, hipertensiunea intracraniană etc.

Factorii care intervin în funcţionarea BHE asigură traversarea barierei hemato-encefalice de către fluide şi substanţele necesare [2,7, 23,24] :

- factori care influenţează circulaţia cerebrală sînt suprafaţa capilarelor cerebrale disponibile, - fluxul sanguin cerebral, de tipul şi concentratia proteinelor plasmatice, situaţii patologice etc.
- factori de la nivelul capilarului cerebral: concentraţia intercompartimentală, mărimea moleculelor, conformaţia macromoleculelor, gradul de liposolubilitate, tipurile de receptori membranari etc.,
- factori de la nivelul astrocitar : glutamatul, aspartatul, ATP, endotelina-1, NO etc.
- factori variaţi care pot produce modificări ale barierei hemato-encefalice acţiunea unor substanţe hiperosmolare de deschiderea joncţiunilor de ocluzie; absenţa joncţiunilor de ocluzie ale capilarelor sanguine de neoformaţie în tumorile cerebrale, modificări ale condiţiilor normale de transport apărute în unele boli : diabet zaharat, insuficienţa de tiamină în sindromul Korsakoff etc.

Leziuni ale barierei hemato-encefalice

Leziunea ischemică

Ischemia cerebrală tranzitorie sau permanentă sau ischemia medulară este asociată cu o BHE deschisă evidenţiată prin pasajul macromoleculelor marcate. Mecanismul deschiderii BHE este multifactorial incluzînd acţiunea aminoacizilor excitatori, a citokinelor, oxidului nitric, şi / sau a radicalilor liberi. Apare edemul cerebral vasogen (extracelular) urmat rapid de edemul celular, în cazul prelungirii ischemiei cerebrale.

Leziunea barierei hemato-medulare (BHM)

Leziunea medulară traumatică evoluează macroscopic în mai multe etape :

a. imediat după leziune apare hemoragia subarahnoidiană, hemoragii în substanţa albă şi cenuşie, necroza fibrinoidă a capilarelor;

b. în următoarele două ore se produce necroza vasculară cu hemoragie perivasculară , necroză celulară;

c. în primele trei zile posttraumatic apar modificările inflamatorii cu infiltrate leucocitare etc.

d. în prima săptămînă pînă la o lună scade inflamaţia, apare glioza şi modificările chistice medulare.

In acest context deschiderea barierei hemato-medulare în faza acută lezională are două stadii :

- ruperea imediată şi masivă a barierei hemato-medulare la nivelul leziunii medulare şi în vecinătate,
- apoi în următoarele ore se produce extensia lentă şi de lungă durată a afectării BHM.

Ruperea barierei hemato-medulare este mai accentuată inferior de leziune decît superior leziunii, fără să fie afectate toate sistemele de transport prin bariera,

Lezarea barierei hemato-medulare este legată de alterarea structurii gliocalix-ului endotelial şi de modificările iniţial tranzitorii ale transportului vezicular transendotelial. Ruperea barierei hemato-medulare expune neuronii rămaşi intacţi la acţiunea unor molecule şi enzime cu potenţial lezional , ceea ce constituie debutul leziunii secundare medulare. Ruperea barierei hemato-medulare împreună cu reacţia inflamatorie marchează răspunsul vascular precoce post traumatic şi constituie factorii ce stau la baza leziunii secundare medulare.

Traumatismul cerebral

Edemul cerebral este o consecinţă care poate avea urmări grave a traumatismului cerebral prin alterarea BHE. Deschiderea BHE duce la apariţia edemului cerebral extracelular (vasogen) iar hipo-anoxia celulară ischemică determină apariţia edemului cerebral celular (citotoxic), rezultînd un edem cerebral mixt care se poate extinde progresiv şi este urmat de creşterea presiunii intracraniene.

Edemul cerebral mixt traumatic apare prin dezvoltarea concomitentă a celor două forme de edem cerebral , ce coexistă şi evoluează împreună de la început.

Bariera hemato-encefalică în tumorile cerebrale

Modificările induse de proliferarea neoplazică intracerebrală interesează atît endoteliul capilar, mai exact joncţiunile de ocluzie endoteliale , dar se referă şi la afectarea macromoleculelor extracelulare (gliocalix) şi neendoteliale . Dezvoltarea şi extensia tumorală implică multiplicarea celulară neoplazică, angiogeneza tumorală cu formarea de vase cu BHE modificată sau absentă, cu apariţia edemului cerebral peritumoral etc.

Terapiile tumorilor cerebrale trebuie să ţină cont atît de caracteristicile angiogenezei tumorale cît şi de permeabilitatea vaselor tumorale.

Modificările cantitative ale LCS-ului

Creşterea cantităţii de LCS se produce prin creşterea secreţiei sau prin scăderea rezorbţiei de lichid cerebro-spinal prin diferite mecanisme. Scăderea cantităţii de LCS se produce prin diminuarea screţiei de LCS, accentuarea rezorbţiei de LCS sau prin pierderea de LCS în fistulele de LCS.

Hipersecreţia de LCS. Hipersecretia de lichid cerebro-spinal este un mecanism rar, prezent în unele tumori de plex coroid, cînd fenomenele de hipertensiune intracraniană evidenţiază situaţia patologică. In hipertensiunea intracraniană idiopatică se produce o creştere a cantităţii de lichid cerebro-spinal urmată de o circulaţie şi o rezorbţie rapidă lichidiană.

Diminuarea cantităţii de lichid cerebro-spinal

Scăderea cantităţii normale de LCS din spaţiul cranio-spinal determină aparitia fenomenelor de hipotensiune intracraniana şi se poate produce prin mai multe mecanisme : dupa puncţia lombară, în fistula de LCS, prin supradrenaj în procedeele de drenaj ventriculo-peritoneal etc.

Tulburările de dinamică ale lichidului cerebro-spinal sunt [2] :

1. tulburări ale circulaţiei LCS-ului de la formare pînă la la locul de rezorbţie ,
2. tulburări ale trecerii LCS-ului în sistemul de drenaj venos (rezorbţia propriu-zis) şi
3. combinarea unor tulburări ale barierei hemato-encefalice cu afectarea rezorbţiei LCS-ului

Tulburările în circulaţie ale LCS-ului se produc printr-un obstacol de-a lungul parcursului lichidian (sistem ventricular, cisterna magna, cisternele bazale) datorită unei obstrucţii prin tumoră ventriculară sau paraventriculară, hemoragie intraventriculară sau obstrucţie de diferite cauze a apeductului lui Sylvius.

Segmentele sistemului ventricular supraiacente obstrucţiei îşi măresc volumul şi se produce o hidrocefalie internă obstructivă cu hipertensiune intracraniană.

Tulburările de rezorbţie ale LCS-ului apar prin lezarea structurilor anatomice sau prin dereglarea mecanismelor fiziologice care permit trecerea LCS-ului în sistemul venos de drenaj.Acestea se produc în hemoragia subarahnoidiană, în meningita acută, în carcinomatoză meningeală, în meningită cronică din sarcoidoză etc. Cel mai frecvent apare o îngroşare a leptomeningelui cu blocarea corpusculilor arahnoidieni Pachioni şi scăderea absorbţiei LCS-ului. Lichidul cefalo-rahidian se acumulează în sistemul ventricular şi se produce o hidrocefalie comunicantă, cu edem cerebral hidrocefalic periventricular şi cu sindrom de hipertensiune intracraniană . Tabloul clinic şi creşterea presiunii intracraniene sînt asemănătoare cu sindromul de hipertensiune intracraniană din cazurile de obstrucţie a circulaţiei LCS-ului.

Patogenia hipertensiunii intracraniene idiopatice se bazează pe tulburarea dinamicii fluidelor intracraniene şi corespunde circuitului fluidelor care justifică presiunea mare a lichidului cefalo-rahidian şi totodata permit menţinerea autoreglării circulatorii cerebrale cu funcţionare nervoasă normală. Existenţa unei cantităţi crescute de lichid cerebro-spinal în hipertensiunea intracraniană idiopatică este urmată de o circulaţie şi o rezorbţie rapidă lichidiană. Cel mai probabil mecanism patogenic este modificarea barierei hemato-encefalice cu hiperproducţie de fluid interstiţial şi edem cerebral extracelular ; lichidul cerebro-spinal este produs normal, dar există schimburi crescute dinspre fluidul interstiţial spre LCS la nivel transependimar şi pial transcerebral ; se produce o rezorbţie crescută a LCS-ului şi există un eflux venos rapid.

Hidrocefalia internă

Hidrocefalia este creşterea volumului spaţiului lichidian intracranian ; hidrocefalia poate fi congenitală sau dobîndită; nu se cunosc cauzele hidrocefaliei congenitale.

Până la vârsta de 5 luni de viaţă intrauterină, hidrocefalia este o fază fiziologică la embrion şi făt. In ultimele luni de viaţă intrauterină se dezvoltă sistemul de resorbţie a LCS –ului şi hidrocefalia "obstructivă" din prima fază se transformă în hidrocefalia "comunicantă.

Cele mai frecvente cauze ale hidrocefaliei dobîndite sînt obstrucţiile tumorale, traumatismele, hemoragiile intracraniene şi infecţiile sistemului nervos.

Hidrocefalia internă este creşterea cantităţii LCS-ului intra-ventricular cu mărirea volumului ventricular , global sau segmentar, frecvent cu creşterea presiunii intracraniene. Hidrocefalia externă constă în acumularea de LCS subarahnoidian cu mărirea spaţiului subarahnoidian intracranian şi poate coexista cu atrofia cerebrală, mai ales la vîrstnici.

Hidrocefalia poate fi activă atunci cînd componenta lichidiană intracraniană creşte în volum şi acţionează asupra parenchimului cerebral, căruia îi diminuă volumul prin compresiune (constituie o compresiune parenchimatoasă internă). Producerea de LCS este constantă, cu excepţia tumorilor de plex coroid, astfel că doar creşterea rezistenţei la fluxul lichidian de resorbţie determină aspectul progresiv al hidrocefaliei.

Cauzele creşterii volumului LCS-ului pot fi :

1. hipersecreţie de LCS, cu creşterea PIC, rar în papiloamele de plex coroid hipersecretante
2. tulburări în circulaţia LCS-ului printr-o obstrucţie parţială sau completă a căilor ventriculare sau un blocaj al căilor periferice de circulaţie LCS şi se produce o hidrocefalie obstructivă.

Blocajul ventricular se poate produce prin procese expansive intraventriculare sau stenoză de apeduct Sylvius care blochează circulaţia LCS-ului, leziuni paraventriculare care produc o compresiune extrinsecă a sistemului ventricular sau prin blocarea comunicărilor cu cisternele subarahnoidiene.

Hidrocefalia traumatică, mai ales la adultul tînăr are o incidenţă mare, îndeosebi după contuziile cerebrale grave (se poate ajunge pînă la aproximativ jumătate din cazuri) iar hidrocefalia consecutivă hemoragiei subarahnoidiene afectează cel puţin 10% din cazuri.

În cazul apariţiei şi dezvoltării unei hidrocefalii interne obstructive la sugar şi copilul mic se produce concomitent creşterea volumului craniului cu rol compensator iniţial faţă de creşterea PIC. Hidrocefalia activă a sugarului are o evoluţie specifică. În cazurile de hidrocefalie stabilizată (hidrocefalie compensată spontan), decompensarea poate apare ulterior în urma unui traumatism sau printr-o etiologie infecţioasă etc., cu tulburări grave de hipertensiune intracraniană.

3. diminuarea rezorbţiei LCS-ului se poate produce:
   - prin dereglarea mecanismelor de transfer membranar în sistemul venos de drenaj sau prin leziuni ale structurilor anatomice care asigură acest transfer, ce apar după hemoragia subarahnoidiană
   - prin creşterea presiunii sanguine venoase în malformaţiile venei lui Galien (la copil) sau în tromboza de sinus longitudinal sau în sindromul de venă cavă superioar etc.

Hemoragia subarahnoidiană, indiferent de etiologie, poate produce blocarea vilozităţilor arahnoidiene cu hematii şi hemosiderină, însă mecanismul producerii hidrocefaliei este mai complex în acest caz , el implicând şi blocarea cisternelor bazale. Mecanismul producerii hidrocefaliei după hemoragia subarahnoidiană diferă după intervalul de timp scurs de la sângerare până la instalarea obstacolului din circulaţia lichidiană. În majoritatea cazurilor, hidrocefalia acută este produsă de obstrucţia mecanică cauzată de acumularea de sânge.

Dezvoltarea lentă a hidrocefaliei după hemoragia subarahnoidiană se produce prin proliferarea celulelor arahnoidiene din capul vilozităţii arahnoidiene, ceea ce creşte progresiv rezistenţa la fluxul de LCS, la multe zile după sângerare, declanşată de trombină şi citokinine, sunt prezente în LCS după hemoragie.

După mecanismul patogenic hidrocefalia internă poate fi :

- comunicantă, cînd circulaţia LCS-ului este normală pînă la trecerea în cisterna magna, şi
- necomunicantă sau obstructivă, cînd fluxul LCS-ului este blocat în sistemul ventricular sau la comunicarea cu cisterna magna.

Hidrocefalia cu presiune normală poate fi idiopatică sau secundară şi se consideră că este determinată de tulburările dinamicii secundare unor disfuncţii ale absorbţiei LCS-ului. Apare mai frecvent la vîrstnici, îndeosebi la bărbaţi şi decompensarea clinică este caracterizată prin triada constituită de tulburări de mers, demenţă şi tulburări sfincteriene (incontinenţă).

Hidrocefalia ex vacuo apare în cazul atrofiei cerebrale.

Edemul cerebral hidrocefalic

Este un edem extracelular produs prin mecanismul creşterii presiunii hidrostatice din ventriculi cerebrali. Fluidul de edem hidrocefalic provine din ventriculii cerebrali şi este constituit din LCS-ul care traversează peretele ventricular în urma creşterii presiunii LCS-ului intraventricular. (2,10,23) În hidrocefalia obstructivă se produce cresterea progresivă a cantităţii de LCS ventricular cu creşterea presiunii hidrostatice intraventriculare şi cu expansiunea cavităţii ventriculare. Drept consecinta a acestei expansionari se produce o tensionare a stratului ependimar cu evidenţierea microcanaliculelor interjoncţionale ependimare şi LCS traversează ependimul peretelui ventricular şi patrunde periventricular în substanţa albă.

Funcţiile neuronale sînt afectate prin efectul direct compresiv datorită distensiei ventriculare şi prin dereglarea metabolică secundară blocarii unor căi de transport glial de către circuitul excesiv al LCS-ului spre capilarul sanguin. Extensia edemului extracelular se face prin lărgirea spaţiului extraglial simultan cu pasajul glial al LCS-ului, iar progresia edemului hidrocefalic este produsă prin distensia ventriculară pe seama parenchimului cerebral.

Hemoragia în spatiile lichidiene

Hemoragia în spatiile ocupate normal de LCS include hemoragia subarahnoidiana si hemoragia intraventriculara şi poate fi traumatica si netraumatica.

Hemoragia subarahnoidiană poate apare :

- prin ruperea unui vas sanguin normal de la nivelul spaţiului subarahnoidian printr-o leziune traumatică sau prin ruperea unei anevrism arterial, cel mai frecvent dupa un puseu de hipertensiune arterială sistemică .
- într-o leziune traumatică cerebrală – focar de dilacerare cerebrală , sau o colecţie hematică intraparenchimatoasă corticalizată care rupe pia mater şi sîngele trece subarahnoidian.

In cazul hemoragiei traumatice pot coexista cele două mecanisme de producere ale hemoragiei prin focar de dilacerare şi prin ruperea vaselor de la nivelul spaţiului subarahnoidian.

Hemoragia intraventriculară poate fi :

- traumatică prin leziunea vaselor subependimare ventriculare sau prin leziunile traumatice periventriculare cu ruperea în ventricul a unui hematom intraparenchimatos periventricular
- netraumatice prin hemoragie subependimară în scăderea autoreglarii vasculare cerebrale sau în variaţiile bruşte ale presiunii sanguine; mai frecvent se întîlneşte la copiii prematuri.

Colectii lichidiene subarahnoidiene

Blocarea circulatiei LCS-ului poate duce la formarea de colectii lichidiene subarahnoidiene la nivelul convexităţii emisferelor cerebrale sau cerebeloase delimitate de restul circulatiei LCS-ului sub forma de chisturi lichidiene subarahnoidiene, limitate de o membrană fină, realizînd frecvent o compresiune localizată corticală sau colecţia poate fi extinsă pe suprafaţa corticală a unuia sau mai multor lobi cerebrali realizînd o hidromă subarahnoidiană.

Hidroma subarahnoidiană

Hidroma subdurală este o colecţie subarahnoidiană de lichid cerebro-spinal localizată la nivelul convexităţii cerebrale. Are o grosime in general sub 10 mm , cu un aspect concav-convex, fără o delimitare periferică netă, adesea cu efect compresiv local asupra cortexului cerebral, dar în general fără un efect de masă emisferic de ansamblu, care să producă o deplasare de linie mediană. Hidroma subarahnoidiană nu are o limitare clară de restul spaţiului subarahnoidian; nu este lămurit mecanismul patogen de apariţie si de evolutie al hidromei , desi exista ipoteza unei relatii cu traumatismele cranio-cerebrale sau cu existenta unui grad de atrofie cerebrala. Evolutia este variabila, cu un tablou clinic determinat de localizarea hidromei si efectul compresiv al acesteia, iar terapia chirurgicala nu este pe primul plan .

Chistul subarahnoidian

Chisturile subarahnoidiene reprezinta colecţii subarahnoidiene bine delimitate printr- o membrană fină arahnoidiană, de forma ovoidală, dezvoltate cel mai frecvent în fosa cerebrala mijlocie (în polul temporal), interemisferic şi cerebelos; sînt adesea congenitale. După relaţia cu spaţiul subarahnoidian aceste chisturi pot fi comunicante sau necomunicante; în cazul existenţei unei comunicări tip "supapă" sau în absenţa comunicării subarahnoidiene se poate produce mărirea progresivă a chistului cu efect compresiv şi tulburare circulatorie locală şi apariţia unui sindrom neurologic focal, frecvent crize epileptice. Uneori pot exista chisturi subarahnoidien multiple; nu au legatură cu sistemul ventricular şi sînt mai frecvente la sexul masculin (cu o rata de 4 / 1). Chisturile subarahnoidiene spinale sînt adesea asociate cu cifoscolioze la copil şi adolescent. Simptomatologia clinică este dependentă de localizarea, volumul şi efectul compresiv al chistului; diagnosticul întîmplător (prin CT sau IRM cranio-cerebral) în absenţa unui tablou clinic impune supraveghere prin explorări repetate pentru depistarea modificările de volum , corelaţia cu aspectele clinice şi pentru aprecierea unei eventuale indicatii neurochirurgicale.

Sindromul de hipertensiune intracraniană

Hipertensiunea intracraniană este creşterea presiunii intracraniene prin dereglarea mecanismelor de echilibru presional intracranian determinată de modificările de volum intrinseci ale compartimentelor intracraniene : parenchimul cerebral , lichidul cefalo-rahidian si conţinutul sanguin şi/sau prin adăugarea unui volum patologic (extrinsec – tumoră, hematom, abces cerebral).

Compensarea creşterii presiunii intracraniene include mecanisme de compensare presională şi de volum care sint eficiente cît timp complianţa cerebrală este mare şi mecanismele se desfăşoară unitar. Creşterea presiunii intracraniene face ca mecanismele de răspuns să nu mai asigure scăderea PIC şi apar tulburările circulatorii cu ischemie cerebrală şi herniile cerebrale.

Deplasarea de parenchim nervos datorită gradientului presional dintre compartimentele cranio-spinale produce : colabare ventriculară, edem emisferic unilateral , deplasare de ax median şi celelalte hernii cerebrale. Hernierea cerebrală este un mecanism de egalizare presională între compartimentele cranio-spinale ; implică alunecare, tracţionare şi forfecarea planurilor cu compresiune de structuri nervoase cu ischemie şi ramolismentul formaţiunilor nervoase implicate si tulburări neurologice grave.

Alterarea mecanismelor de control ale presiunii intracraniene şi evoluţia spre sindromul de hipertensiune intracraniană poate fi întîlnită în numeroase situaţii dintre care blocarea circulaţiei LCS-ului si edemul cerebral constituie circumstante frecvente. Sindromul de hipertensiune intracraniană constituie astfel o cauza foarte importanta de agravare neurologică şi evoluţie nefavorabilă spre deces.

Moartea neuronala se produce printr-o tulburare metabolică în urma căreia nu se mai asigură funcţionarea celulară şi apare prin mai multe mecanisme, dintre care cele mai importante sint :

- prezenţa unor factori toxici endogeni (prin insuficienţa hepatică, insuficienţa renală etc.) şi / sau exogeni (neurotoxine etc.),
- tulburările circulatorii cerebrale majore cu ischemie neuronală şi ischemia de trunchi cerebral,
- herniile cerebrale din hipertensiunea intracraniană cu compresiunea şi ischemia secundare.

Aceste situaţii reprezintă cauzele finale de deces în toate bolile independent de factorul etiologic iniţial şi de mecanismele patogenice presupuse.

Sindromul de hipotensiune intracraniană

Hipotensiunea intracraniană este scăderea presiunii intracraniene ; acesta poate fi determinată de scăderea volumului oricăreia dintre componentelor intracraniene : parenchimul cerebral, lichidul cefalo-rahidian şi conţinutul sanguin ori prin îndepărtarea rapidă a unui volum patologic în cazul existenţei unui echilibru

presional realizat de mecanismele compensatorii eficiente. Cel mai frecvent hipotensiunea intracraniană este scăderea presiunii intracraniene prin scăderea volumului lichidului cefalo-rahidian .

Clinic hipotensiunea intracraniană se poate prezenta ca :

- formă acută, cu o simptomatologie violentă prezentă în clinostatism şi care poate evolua spre tulburări psihice şi modificarea stării de conştiinţă,
- formă subacută în care simptomele absente sau de intensitate redusă în clinostatism, apar ori sînt exacerbate în ortostatism,
- formă cronică, frecventă, cu simptomatologia apărută în ortostatism, de intensitate mai mică, suportabilă, cu o senzaţie de oboseală ce poate permite desfăşurarea unei activităţii, însă cu eficienţă scăzută.

Scăderea cantităţii normale de LCR din spaţiul cranio-spinal se poate produce prin :

- persistenţa unei soluţii de continuitate durală şi cauzele cele mai frecvente sînt :
    - manevrele care implică puncţia lombară : puncţia lombară exploratorie, mielografia, mielo-CT, rahianestezie,
    - fistula de LCS după traumatisme cranio-spinale,
    - intervenţii neurochirurgicale cranio-cerebrale sau spinale,
    - extrem de rar prin fistulă LCR spinală antero-laterală în chirurgia toracică,
- scăderea secreţiei de LCR prin diferite mecanisme (după radioterapie, senilă etc.)
- reducerea cantităţii de LCR prin drenaj ventriculo-peritoneal ,
- hipotensiunea intracraniană „spontană“, cînd nu se evidenţiază vreuna din cauzele menţionate mai sus, dar explorările au demonstrează existenţa unor fisuri arahnoidiene la nivelul tecii radiculare spinale sau cazul fistulei de LCR nazale oculte.
- există situaţii de hipotensiune intracraniană fără identificarea unei leziuni durale în cazuri de deshidratare, comă diabetică, uremie sau boli sistemice grave.

Există două mecanisme care sînt concomitente, acţionează împreună şi explică simptomatologia :

- scăderea volumului de LCS duce la deplasări ale structurilor endocraniene cu tracţiunea formaţiunilor ce conţin receptori pentru durere . Ortostatismul creşte tracţionarea acestor structuri cu accentuarea simptomatologiei.
- scăderea volumului de LCS determină scăderea presiunii intracraniene şi se produce o dilataţie a structurilor vasculare intracraniene, ceea ce determină cefaleea accentuată în ortostatism.

ABREVIERI

BHE - barieră hemato-encefalică
BHM - barieră hemato-medulară
CT - computer tomografie
IRM - imagerie prin rezonanţă magnetică
LCS - lichidul crebro-spinal
PIC - presiune intracraniană
PL - puncţie lombară
SSA - spaţiul subarahnoidian
SNC - sistem nervos central